



Psoriasis Tedavisinde Gelişmeler

Dr. Burcu Beksaç,* Prof. Dr. Esra Adışen, Prof. Dr. Mehmet Ali Gürer

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Yazışma Adresi: Dr. Burcu Beksaç, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara
E-posta: burcubeksac@gmail.com

Özet

Psoriasis Tedavisinde Gelişmeler

Psoriasis, sık görülen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Yalnızca deri ve eklemlerin hastalığı değil; tüm organizmayı etkileyen, yaşam kalitesini düşüren ve yaşam süresini kısaltabilen sistemik inflamatuvar bir durum olması nedeniyle; etkin şekilde tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır. Psoriasis patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, psoriasisde rol oynayan inflamatuvar yolları hedefleyen pek çok yeni biyolojik ajan ve küçük molekül, klinikte kullanılmaya başlanmıştır. Bu derlemede, psoriasis tedavisinde yakın zamanda klinik pratiğe girmiş ya da henüz geliştirilmekte olan biyolojik ajanlar ve küçük moleküllerden söz edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, tedavi, anti-TNF, biyolojik ajan, küçük molekül

Beksaç B, Adışen E, Gürer AM. Psoriasis Tedavisinde Gelişmeler

Abstract

Advancements in the Treatment of Psoriasis

Psoriasis is a frequently seen chronic inflammatory disorder. As it is not only a disease of the skin and joints but also a systemic inflammatory condition affecting life quality and shortening life span, effective treatment of psoriasis bears utmost importance. Together with the improved understanding of the pathogenesis of psoriasis, several new biological agents and small molecules targeting inflammatory pathways in psoriasis have entered the clinical practice. In this review, biologic agents and small molecules newly started being used in clinical practice and those at the stage of development were discussed.

Keywords: Psoriasis, treatment, anti-TNF, biologic agent, small molecule.

Dermatoz 2018; 9 (3): dermatoz18093d1

Giriş

Psoriasis, toplumun %2 ila 3'ünde rastlanan, oldukça sık görülen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1). En sık formu plak tipi psoriasis (psoriasis vulgaris)'tir ve saçlı deri, ekstremitelerin ekstansör yüzeyleri ve gövdede eritemli skuamlı plaklarla kendini belli eder (2). Hastalık şiddeti, sınırlı sayıda lezyonun görüldüğü hafif formdan, vücut yüzey alanının %10'undan fazlasının tutulduğu şiddetli forma değişkenlik gösterir. Hastalık şiddeti en sık Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) kullanılarak değerlendirilir, ancak Vücut Yüzey Alanı ve Hekimin Global Değerlendirmesi ölçekleri de kullanılabilir (3).

Psoriasis, sık görülmesi ve kronik bir hastalık olması nedeniyle topluma ve hastalara ciddi ekonomik ve psikososyal yük getirmektedir. Hastalar, fiziksel aktivite, bilişsel fonksiyonlar ve yaşam kalitelerinde önemli miktarda azalma olduğunu bildirmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, psoriasisın yalnızca

deri ve eklemlerin bir hastalığı değil; sistemik bir inflamasyon durumu olduğunu ortaya çıkarmıştır. Psoriasis hastalarında hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, obezite ve metabolik sendrom gibi kardiyovasküler risk faktörlerinde artış görülür (4). Bu hastalarda beklenen yaşam süresi sağlıklı bireylere göre daha kısadır (5). Bu nedenlerle, hastalığın etkin şekilde tedavi edilerek sistemik inflamasyon durumunun baskılanması büyük önem taşımaktadır.

Psoriasis, temel olarak T hücre aracılı immün düzenlemenin bozulduğu inflamatuvar bir hastalıktır. Çevresel faktörler ve genetik özellikler, lezyonların oluşumuna yakınlık oluşturabilmektedir; ancak hastalığın ortaya çıkış mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Günümüzde, psoriasis patogenezinde rol aldığı bilinen bazı otoantijenler tanımlanmıştır. Bu otoantijenlere karşı immün tolerans kaybına yol açan asıl neden ise bilinmemektedir (6). Daha önceleri, lezyonlarda bulunan CD4+ T hücrelerden artmış interferon-gama (IFN-g) salınımı nedeniyle Th1 aracılı bir hastalık olarak bilinen psoriasisın pa-

togenezinde, IL-17 ve IL-22 üreten Th17 hücrelerin önemli rol oynadığı son yıllarda anlaşılmıştır (6). Yakın zamanda yapılan araştırmalar, IL-17 ve IL-23'ün psoriasisde önemli ve birbirini tamamlayıcı rol oynadıklarını göstermektedir. Dermal dendritik hücrelerden salınan IL-23, deride bulunan T hücrelerden IL-17 salınımına neden olur. Psoriasis otoantijenlerinin sunulması ya da travma ve enfeksiyon gibi çevresel uyarılar, psoriasisde yatkın deride IL-17, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), IL-26, IL-29 gibi sitokinlerin yüksek miktarda üretilmesine yol açar (7). Bu sitokinler, keratinositlerde bazı sinyal yollarını aktive ederek yangının başlamasına neden olur. Bu yangı yanıtı, hiperplazinin tetiklenmesi, epidermal hücre proliferasyonu ve deriye lökositlerin çağırılması yoluyla psoriatik plakların oluşmasına yol açar (6). IL-17 ve TNF- α ayrıca, TNF, IL-1B, IL-6, IL-8 gibi pro-inflamatuvar genlerin ifadenmesini artırarak myeloid dendritik hücreleri aktive eder ve Th17 hücrelerinin farklılaşmasını uyarır (7-10).

Psoriasis patogenezinin daha iyi anlaşılması, bu hastalıkta rol alan sitokinlerin ve sinyal yollarının özgül olarak baskılanmasıyla psoriasisin tedavi edilebilmesini gündeme getirmiştir. Biyolojik ajanlar ve küçük moleküller, psoriasis patogenezine özgül mekanizmalar üzerinden etki ederek konvansiyonel ajanlara göre etkinlik ve güvenlik açısından daha yüksek sonuçlar vermektedir (11). Bu doğrultuda, TNF- α inhibitörleri, IL-12/23 yolağı inhibitörü ve anti-IL17 ajanlar gibi pek çok ajan, orta-şiddetli psoriasis tedavisinde klinik pratikte kullanılmaktadır. Bunların yanında, pek çok yeni ajan için klinik çalışmalar gerçekleştirilmektedir. Psoriasis ve psoriatik artrit tedavisi için geçmişte ve günümüzde klinikte kullanılan ve klinik çalışmaları yapılmakta olan biyolojik ajanlar ve küçük moleküller (Tablo 1)'de özetlenmiştir.

Psoriasis Tedavisinde Geliştirilmekte Olan Biyolojik Ajanlar

Tnf-A İnhibitörleri Sertolizumab

Sertolizumab pegol, TNF-a'yı nötralize eden, plazma yarı ömrünü uzatmak ve immünojeniteyi

azaltmak amacıyla polietilen glikolle konjuge edilmiş kimerik bir monoklonal Fab fragmentidir. Diğer anti-TNF- α monoklonal antikorlardan farklı olarak bu molekülde Fc fragmenti bulunmamaktadır (12). 400 mg başlangıç dozunun ardından iki haftada bir 200 mg ya da 4 haftada bir 400 mg dozda subkutan olarak uygulanır (11). Ülkemizde romatoid artrit, dünyada ise psoriatik artrit, romatoid artrit, Crohn hastalığı, ankilozan spondilit endikasyonlarında kullanılabilen sertolizumab, plak psoriasisde faz II çalışmada plasebodan üstün bulunmuştur (13). PASI 75 sonuçları ve yan etki profili, adalimumab ve infliksimabla benzerdir. En sık yan etkiler baş ağrısı, nazofarenjit ve pruritustur. Psoriasis tedavisinde sertolizumab için faz III çalışmalar devam etmektedir.

Golimumab

Golimumab, TNF-a'nın çözünebilir ve transmembran formlarına bağlanabilen insan IgG1 monoklonal antikordur (14). Ülkemizde ve dünyada psoriatik artrit, ankilozan spondilit ve ülseratif kolit endikasyonlarında kullanılmaktadır. Plak psoriasis ve tırnak psoriasisinde de etkili olmakla birlikte, deri lezyonları üzerinde diğer anti-TNF ajanlar kadar etkili olmadığından artrit olmayan psoriasis hastalarında kullanıma girmemiştir (15).

IL-12/IL-23 P40 Alt Ünitesi İnhibitörleri Briakinumab

IL-12 ve IL-23 ortak alt ünitesi olan p40 alt ünitesine bağlanan insan monoklonal antikordur. Faz III çalışmada adalimumab ve infliksimaba benzer etkinlik elde edilmiş olmakla birlikte (16), ilaç ruhsat başvuruları üretici firma tarafından geri çekilmiştir.

IL-17 İnhibitörleri Sekukinumab

Sekukinumab, IL-17A'yı nötralize eden insan IgG1 monoklonal antikordur (17). 0, 1, 2, 3 ve 4 haftalarda 300 mg/hafta başlangıç protokolünden sonra dört haftada bir 300 mg dozda subkutan yolla uygulanır. 150 miligramlık dozlar hâlinde uygulanabilmekle birlikte 300 mg doz daha etkindir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) psoriasis, psoriatik

Tablo 1. Psoriasis ve Psoriatik Artrit Tedavisinde Kullanılan ve Geliştirilmekte Olan Biyolojik Ajanlar ve Küçük Moleküller

| İlaç Adı | Hedef | İlaç Yapısı | Durum |
|---------------|--|---|---|
| Alefasept | CD2 | Füzyon proteini | Üretimi durduruldu |
| Efalizumab | CD11b | Rekombinant insanlaştırılmış monoklonal antikor | |
| Infliksımab | TNF-a | Kimerik monoklonal antikor | Kullanımda |
| Adalimumab | | İnsan monoklonal antikor | |
| Etanersept | | Füzyon proteini | |
| Sertolizumab | | Polietilen glikol ile konjuge edilmiş insan Fab fragmenti | Psoriatik artrit için kullanımda, psoriasis için faz III klinik çalışmalar devam ediyor |
| Golimumab | | İnsan monoklonal antikor | Psoriatik artrit için kullanımda |
| Ustekinumab | IL-12/23 p40 alt ünitesi | İnsan monoklonal antikor | Psoriasis ve psoriatik artrit için kullanımda |
| Briakinumab | | İnsan monoklonal antikor | Faz III çalışma sonrası ilaç geri çekildi |
| Sekukinumab | IL-17 | İnsan monoklonal antikor | Psoriasis ve psoriatik artrit için onay aldı (yurtdışı) |
| İksekizumab | | | Psoriasis için onay aldı (yurtdışı) |
| Brodalumab | | | IL-17 reseptörü (IL-17RA) |
| Tildrakizumab | IL-23 p19 alt ünitesi | İnsan monoklonal antikor | Faz III |
| Guselkumab | | | Faz III çalışmalar devam ediyor, ABD'de psoriasis için onay aldı |
| Risankizumab | | | Faz III |
| COVA322 | IL-17A ve TNFa | Finomer antikor | Faz I/II çalışma durduruldu |
| ABT-122 | | Çift değişken bölge içeren immünglobulin | Psoriatik artrit için faz II çalışma devam ediyor |
| Bimekizumab | IL-17A ve IL-17F | İnsanlaştırılmış monoklonal antikor | Faz II |
| Tofasitinib | JAK1 ve 3 | Küçük molekül | Faz III |
| PF-04965842 | JAK1 | | Faz II |
| Ruksolitinib | JAK 1 ve 2 | | Faz II (topikal) |
| Barisitinib | JAK 1 ve 2 | | Faz II |
| Apremilast | PDE4 | | Psoriasis ve psoriatik artrit için ABD'de onay aldı |
| CF101 | A3AR agonisti | | Faz II/III |
| VTP-43742 | ROR γ T | | Faz I/II |
| Ponesimod | Sfingozin 1-fosfat reseptör modülatörü | | Faz II |

artrit ve ankilozan spondilit endikasyonlarında kullanılmaktadır.

Faz III çalışmalarda, sekukinumab 300 mg dozda verildiğinde 16 haftada etanersept, infliksimab, adalimumab ve ustekinumabdan daha iyi PAŞİ yanıtı sağlamıştır. Kısa-orta vadede psoriasis için en etkin ilk basamak biyolojik tedavi olduğu bildirilmiştir (18). Anti-sekukinumab antikorlar hastaların %0,3'ünde görülmüş; bu antikorlar yan etki veya etkinlik kaybıyla ilişkilendirilmemiştir (19).

Uzun dönem güvenlik analizinde, yan etki insidansının etanerseptle benzer olduğu ve plasebodan daha yüksek olduğu belirlenmiştir. En sık yan etkiler nazofarenjit, baş ağrısı ve üst solunum yolu enfeksiyonudur. Analize dahil edilen 10 çalışmada latent tüberküloz reaktivasyonu gözlenmemiştir (20).

İksekizumab

İksekizumab, insanlaştırılmış IgG4k anti-IL-17A antikorudur ve yurtdışında psoriasis tedavisi için onay almıştır (21). 160 mg başlangıç dozunu takiben 2, 4, 6, 8, 10 ve 12 haftalarda 80 mg, daha sonra dört haftada bir 80 mg şeklinde subkutan yolla uygulanır (11).

Faz III çalışmalarda, iksekizumabın 12 haftada PAŞİ75 yanıtına ulaşmada plasebo ve etanerseptle üstün olduğu gösterilmiştir. Tedavinin ilk 12 haftasında, iki haftada bir 80 mg iksekizumab uygulamasının, dört haftada bir uygulamaya göre daha iyi sonuç verdiği bildirilmiştir (22). Enfeksiyonlar ve tedaviye bağlı yan etkiler, iksekizumab ile tedavi edilen hastalarda, etanersept ve plasebo alan gruplara göre daha sık gözlenmiştir. En sık yan etkiler nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve baş ağrısıdır. Geçici, hafif nötropeni görülebilir. İksekizumabın etkinliği şimdiye kadar psoriasis için onaylanmış tüm ilaçlardan daha yüksektir (23).

Brodalumab

Brodalumab, diğer IL-17 inhibitörlerinden farklı olarak, IL-17A reseptörünü hedef alan insan IgG2k monoklonal antikorudur. IL-17A ve IL-17F dâhil olmak IL-17 ailesinin farklı üyelerinin reseptöre

bağlanmasını engeller (24). 140 veya 210 mg olarak 0 ve 1. haftalarda, daha sonra iki haftada bir olmak üzere subkutan yolla uygulanır. Brodalumab, Avrupa Birliği ve ABD'de psoriasis tedavisi için onay almıştır.

Faz III çalışmalarda, 12. haftada PAŞİ 75 yanıtının ustekinumab ve plaseboya göre daha yüksek, PAŞİ 100 cevabının ise ustekinumaba göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (25).

En sık saptanan yan etkiler, diğer biyolojik ajanlara benzer şekilde nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonları, baş ağrısı ve artraljidir. Üst solunum yolu enfeksiyonu dışındaki yan etkiler brodalumabla ustekinumab ve plaseboya göre daha sık görülmüştür. Başlangıç aşamasında kandida enfeksiyonları brodalumab grubunda diğer gruplara göre daha sık gözlenmiştir (25). Faz III çalışmalarda ciddi yan etkiler açısından çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte, brodalumab kullanan grupta intihar vakaları görülmüş (25), ancak faz II ve faz III çalışmalar bir arada analiz edildiğinde intihar düşüncesi ve davranışı ile brodalumab tedavisi arasında nedensel ilişki saptanmamıştır (26).

IL-23 İnhibitörler Guselkumab

Guselkumab, IL-23'ün p19 alt ünitesine bağlanan insan IgG1λ monoklonal antikorudur. 100 mg dozda, 0 ve 4. haftalarda uygulandıktan sonra 8 haftada bir subkutan yolla verilir. ABD'de psoriasis tedavisi için onay almıştır

Faz III çalışmalar, 16 haftada PAŞİ90 yanıtının adalimumabdan üstün olduğunu göstermiştir. 16 haftada hastaların üçte birinden fazlasında PAŞİ100 yanıtı saptanmış ve etkinlik 48 haftaya kadar devam etmiştir (27, 28). Bir başka faz III çalışmada ise guselkumabın ustekinumaba göre etkinlik açısından üstün olduğu saptanmıştır (29).

En sık yan etkiler üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit, baş ağrısı, artralji ve enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır, bu yan etkilerin sıklığı plasebo ve adalimumab gruplarıyla benzerlik göstermektedir. Nadir olarak deri ve yumuşak doku abseleriyle melanom dışı deri kanserleri saptanmıştır. Hastaların

%5'inde anti-guselkumab antikor gelişmiş, ancak ilaç etkinliği ve yan etki gelişimiyle ilişki saptanmamıştır (27, 28)

Tildrakizumab

IL-23 yolağının bir başka inhibitörü olan tildrakizumab, insanlaştırılmış IgG1k monoklonal antikordur. 100 ya da 200 mg dozda, 0 ve 4. haftalarda uygulandıktan sonra subkutan yolla 12 haftada bir verilir.

Tildrakizumabın etkinlik ve güvenliğinin plasebo ile karşılaştırıldığı 52 hafta süreli faz IIB çalışmada PAŞİ75 yanıtının tüm dozlarda (5, 25, 100, 200 mg) plaseboya üstün olduğu ve hastaların çoğunda 52 haftaya kadar devam ettiği bildirilmiştir. İlaç kesildikten sonra etkinlik 20 hafta boyunca devam etmiştir (30).

Tildrakizumab etkinliğinin değerlendirildiği iki büyük faz III çalışma tamamlanmıştır. ReSURFACE 1 çalışmasına 772 hasta alınmış, 12 haftada 200 mg tildrakizumab alan hastaların %62'si, 100 mg alanların %64'ü PAŞİ75 yanıtına ulaşmış, bu değer plasebo için %6 olarak bildirilmiştir. Plasebodan tildrakizumaba geçen hastalarda belirgin klinik yanıt alınmıştır. ReSURFACE 2 çalışmasında ise 12 haftada 200 mg tildrakizumab alan hastaların %66'sı, 100 mg tildrakizumab alan hastaların %61'i, plasebo alan hastaların %6'sı ve etanersept alan hastaların %48'i PAŞİ75 yanıtına ulaşmıştır. En sık yan etkiler nazofarenjit ve üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Nadiren kandidiyazis bildirilmiştir. Her iki çalışmada ciddi yan etkiler tüm gruplarda benzer ve nadirdir. ReSURFACE2'de 100 mg tildrakizumab grubunda bir hasta bilinmeyen nedenlerle ölmüştür (31).

Risankizumab

Risankizumab, IL-23p19 alt ünitesine yüksek affiniteyle bağlanan insanlaştırılmış IgG1 monoklonal antikordur (32).

Risankizumab etkinlik ve güvenliği, faz II çalışmada ustekinumabla karşılaştırılmıştır. Risankizumab üç ayrı dozda üç farklı gruba verilmiştir (18 mg tek doz, 90 ya da 180 mg 0, 4 ve 16. haftalarda). 12 haftada 90 mg ve 180 mg risankizumab alan gruplarda

PAŞİ90 yanıtı %73 ve %81 iken bu oran ustekinumabda %40 olarak bildirilmiştir. 18 mg risankizumab alan grupta 12 haftada %63 PAŞİ75 yanıtı elde edilmiş, 90 mg ve 180 mg alan gruplarda bu oran %98 ve %88, ustekinumab grubunda %72 olmuştur. İlaç bırakıldıktan sonra etkinlik 20 haftaya kadar devam etmiştir. En sık yan etki nazofarenjitdir. Çalışmalarda ciddi yan etki olarak iki bazal hücreli karsinom, bir miyokard enfarktüsü, bir serebrovasküler olay bildirilmiştir (33). Risankizumabla ilgili faz III çalışmalar devam etmektedir.

Bispesifik Biyolojik Ajanlar

Psoriasis patogeneğinde görevli iki farklı sitokin yolağını aynı anda inhibe edebilen ajanlardır. Kritik inflamatuvar basamakların daha etkin baskılanmasını ve hastalığın ilaca direnç geliştirmesine yol açan alternatif yolların oluşmasını engelleyebileceklerinden gelecekte psoriasis tedavisinde önemli yer tutacakları düşünülmektedir (34).

COVA322

Adalimumabın C-ucu hafif zincirine bağlanmış, IL-17A'ya yüksek afiniteyle bağlanan Finomer antikordur. Finomerler, insan Fyn kinazın SH3 bölgesinden türetilmiş, hedef proteine antikora benzer bir afiniteyle bağlanabilen küçük globüler proteinlerdir (35). Faz I/II çalışma, ilaç güvenlik profili nedeniyle sponsor firma tarafından durdurulmuştur.

ABT-122

TNF-a ve IL-17'ye özgül çift değişken bölge içeren immünglobulindir (34). Psoriatik artritis ve romatoid artritte faz II çalışmalar sürdürülmektedir. Henüz psoriasis vulgaris için çalışma bulunmamaktadır.

Bimekizumab

Hem IL-17A, hem de IL-17F'yi inhibe edebilen insanlaştırılmış monoklonal antikordur. Psoriasisde yapılan faz I çalışmada iki hafta gibi kısa sürede klinik olarak anlamlı etkinlik sağlamıştır (36). Faz II çalışmalar devam etmektedir.

Psoriasis Tedavisinde Geliştirilmekte Olan Küçük Moleküller Janus Kinaz(Jak) İntibitörleri

Psoriasisde görevli proinflamatuvar sitokinlerin işlevlerini JAK/STAT yolağı üzerinden inhibe eden moleküllerdir. Biyolojik ajanlara kıyasla daha ucuz olan bu moleküller, oral ya da topikal olarak verilebilirler (37).

Tofasitinib

JAK1 ve JAK3'ün potent bir inhibitörüdür. JAK2 ve Tyk2 üzerinde de bir miktar inhibisyon yapar (38). Adenozin trifosfat (ATP) molekülüne benzer molekül yapısı sayesinde JAK proteinlerinin ATP bağlanma bölgesine kompetitif olarak bağlanır (39). Günde iki kez 5 mg ya da 10 mg şeklinde verilir. Topikal formu için faz IIa çalışma tamamlanmış, vasa kıyasla etkinlik ve güvenilirliğinin iyi olduğu bildirilmiştir (40).

Tofasitinib 5 mg ve 10 mg'ın etanersept ve plasebo ile karşılaştırıldığı faz III çalışmada, 12 haftada PAŞİ75 cevabının tofasitinib 5 mg, tofasitinib 10 mg, etanersept ve plasebo gruplarında sırasıyla %39,5, %63,6, %58,8 ve %5,6 olduğu, tofasitinib 10 mg dozda verildiğinde klinik etkinlik açısından etanerseptten kötü olmadığı bildirilmiştir (41).

Klinik çalışmalarda, oral tofasitinibin kısa ve uzun dönem tedavide iyi tolere edildiği bildirilmiştir. En sık yan etkiler nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonları, baş ağrısı, idrar yolu enfeksiyonu ve ishaldir (37). Laboratuvar değerlerinde, hemoglobin ve nötrofil sayısında doza bağımlı hafif düşüş, total kolesterol, HDL ve LDL düzeylerinde yükselme gözlenmiştir. Bu değişiklikler tedavi kesildiğinde düzelmiştir (42). Kullanan kişilerde herpes zoster görülme sıklığı, plasebo ve etanerseptte göre artmıştır. Ciddi advers olay yüzdesi düşüktür ve tüm tedavi ve plasebo gruplarında benzerdir (41).

Barisitinib

Oral JAK1/JAK2 inhibitörüdür. 2, 4, 8, 10 mg dozlarda günde bir kez 12 hafta boyunca barisitinib alan hastalarda, tüm doz gruplarında PAŞİ skorlarında plaseboya göre anlamlı iyileşme gözlenmiştir. 8 ve

10 mg gruplarında 12 haftada plaseboya kıyasla PAŞİ75 yanıtına ulaşan anlamlı olarak daha yüksektir.

Diğer Küçük Moleküller Apremilast

Oral fosfodiesteraz-4 (PDE4) inhibitörüdür. Psoriatik artrit ve psoriasis için ABD'de onay almıştır. Gastrointestinal semptomları azaltmak amacıyla doz yavaşça artırılarak 2x30 mg/gün dozuna çıkarılır (43).

Psoriasisde apremilast kullanımıyla ilgili gerçekleştirilmiş iki büyük faz III çalışmada, istatistiksel olarak anlamlı şekilde apremilast alan grupta 16 haftada daha fazla hasta PAŞİ75 yanıtına ulaşmıştır (44).

En sık yan etkiler bulantı, ishal ve baş ağrısıdır. Üst solunum yolu enfeksiyonları ve kusma görülebilir. İshal, bulantı ve baş ağrısı, tedaviyi bırakmaya en sık neden olan yan etkilerdir (44).

CF101

CF101, oral yolla verilen adenozin A3 reseptör agonistidir. İnflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda rol oynadığı düşünülen adenozin A3 reseptör ekspresyonunu azaltır. Faz II/III çalışmada, 32 haftada günde 2 kez 2 mg dozda verildiğinde PAŞİ ortalamasında %57 iyileşme sağlamıştır. İyi tolere edilen bu ajanla tedavi sırasında en sık görülen advers olaylar, enfeksiyonlar ve gastrointestinal yan etkilerdir (45).

Ponesimod

Ponesimod, sfingozin 1-fosfat reseptörü 1'in oral yolla alınan tersinir modülatörüdür. Günde bir kez 20 mg ve 40 mg ponesimodla plasebonun karşılaştırıldığı faz II çalışmada 16 haftada PAŞİ75 cevabında her iki dozda plaseboya kıyasla anlamlı fark gözlenmiştir. Etkinlik idame tedaviyle artmıştır. Yan etkiler olarak dispne, karaciğer enzimlerinde yükselme ve baş dönmesi bildirilmiştir (46).

Sonuç

Sık görülen bir hastalık olan psoriasisde, tedavi etkinliğinin yanı sıra tedavi güvenliği ve hasta uyumu

büyük önem taşımaktadır. Psoriasis etyopatogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, yeni geliştirilen hedefe yönelik tedavi yöntemleri, daha az yan etkiyle daha etkin ve konforlu tedavi olanağı sunabilecektir.

Kaynaklar

1. Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 512-516.
2. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361: 496-509.
3. Bozek A, Reich A. The reliability of three psoriasis assessment tools: Psoriasis area and severity index, body surface area and physician global assessment. *Adv Clin Exp Med* 2017; 26: 851-856.
4. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 829-835.
5. Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. *Br J Dermatol* 2010; 163: 586-592.
6. Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 645-653.
7. Kim J, Krueger JG. Highly Effective New Treatments for Psoriasis Target the IL-23/Type 17 T Cell Autoimmune Axis. *Annu Rev Med* 2017; 68: 255-269.
8. Wang CQF, Akalu YT, Suarez-Farinas M, Gonzalez J, Mitsui H, Lowes MA, et al. IL-17 and TNF synergistically modulate cytokine expression while suppressing melanogenesis: potential relevance to psoriasis. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 2741-2752.
9. Teunissen MB, Koomen CW, de Waal Malefyt R, Wierenga EA, Bos JD. Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 645-649.
10. Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suarez-Farinas M, ve ark. Integrative responses to IL-17 and TNF-alpha in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 677-687.
11. Cline A, Hill D, Lewallen R, Feldman SR. Current status and future prospects for biologic treatments of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12: 1273-1287.
12. Bourne T, Fossati G, Nesbitt A. A PEGylated Fab' fragment against tumor necrosis factor for the treatment of Crohn disease: exploring a new mechanism of action. *BioDrugs* 2008; 22: 331-337.
13. Reich K, Ortonne JP, Gottlieb AB, ve ark. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. *Br J Dermatol* 2012; 167: 180-190.
14. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, ve ark. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 976-986.
15. Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman DD, et al. Golimumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2504-2517.
16. Gordon KB, Langley RG, Gottlieb AB, ve ark. A phase III, randomized, controlled trial of the fully human IL-12/23 mAb briakinumab in moderate-to-severe psoriasis. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 304-314.
17. Hueber W, Patel DD, Dryja T, ve ark. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med* 2010; 2: 52ra72.
18. Puig L, Notario J, Jimenez-Morales A, ve ark. Secukinumab is the most efficient treatment for achieving clear skin in psoriatic patients: a cost-consequence study from the Spanish National Health Service. *J Dermatolog Treat* 2017; 28: 623-630.
19. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, ve ark. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014; 371: 326-338.
20. van de Kerkhof PC, Griffiths CE, Reich K, ve ark. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 83-98 e4.
21. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, ve ark. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* 2016; 375: 345-356.
22. Papp KA, Leonardi CL, Blauvelt A, ve ark. Ixekizumab treatment for psoriasis: Integrated efficacy analysis of three double-blinded, controlled studies (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *Br J Dermatol* 2017.
23. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, ve ark. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet* 2015; 386: 541-551.
24. Papp KA, Leonardi C, Menter A, ve ark. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1181-1189.
25. Lebwohl M, Strober B, Menter A, ve ark. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med* 2015; 373: 1318-1328.

26. Lebwohl MG, Papp KA, Marangell LB, ve ark. Psychiatric adverse events during treatment with brodalumab: Analysis of psoriasis clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2017.
27. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, ve ark. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 405-417.
28. Reich K, Armstrong AW, Foley P, ve ark. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 418-431.
29. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, ve ark. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol* 2017.
30. Papp K, Thaci D, Reich K, ve ark. Tildrakizumab (MK-3222), an anti-interleukin-23p19 monoclonal antibody, improves psoriasis in a phase IIb randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2015; 173: 930-939.
31. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, ve ark. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet* 2017; 390: 276-288.
32. Tonini A, Gualtieri B, Panduri S, Romanelli M, Chiricozzi A. A new class of biologic agents facing the therapeutic paradigm in psoriasis: anti-IL-23 agents. *Expert Opin Biol Ther* 2018; 18: 135-148.
33. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, ve ark. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* 2017; 376: 1551-1560.
34. Torres T, Romanelli M, Chiricozzi A. A revolutionary therapeutic approach for psoriasis: bispecific biological agents. *Expert Opin Investig Drugs* 2016; 25: 751-754.
35. Silacci M, Lembke W, Woods R, ve ark. Discovery and characterization of COVA322, a clinical-stage bispecific TNF/IL-17A inhibitor for the treatment of inflammatory diseases. *MAbs* 2016; 8 :141-149.
36. Glatt S, Helmer E, Haier B, ve ark. First-in-human randomized study of bimekizumab, a humanized monoclonal antibody and selective dual inhibitor of IL-17A and IL-17F, in mild psoriasis. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83: 991-1001.
37. Azevedo A, Torres T. Tofacitinib: A New Oral Therapy for Psoriasis. *Clin Drug Investig* 2017.
38. Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, ve ark. Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550). *J Immunol* 2011; 186: 4234-4243.
39. Dowty ME, Lin J, Ryder TF, ve ark. The pharmacokinetics, metabolism, and clearance mechanisms of tofacitinib, a janus kinase inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos* 2014; 42: 759-773.
40. Ports WC, Khan S, Lan S, ve ark. A randomized phase 2a efficacy and safety trial of the topical Janus kinase inhibitor tofacitinib in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2013; 169: 137-145.
41. Bachelez H, van de Kerkhof PC, Strohal R, ve ark. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 386: 552-561.
42. Papp KA, Menter A, Strober B, ve ark. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a Phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Dermatol* 2012; 167: 668-677.
43. Fala L. Otezla (Apremilast), an Oral PDE-4 Inhibitor, Receives FDA Approval for the Treatment of Patients with Active Psoriatic Arthritis and Plaque Psoriasis. *Am Health Drug Benefits* 2015; 8: 105-110.
44. Rich P, Gooderham M, Bachelez H, ve ark. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 134-142.
45. David M, Gospodinov DK, Gheorghe N, Mateev GS, Rusinova MV, Hristakieva E, et al. Treatment of Plaque-Type Psoriasis With Oral CF101: Data from a Phase II/III Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *J Drugs Dermatol* 2016; 15: 931-938.
46. Vaclavkova A, Chimenti S, Arenberger P, ve ark. Oral ponesimod in patients with chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet* 2014; 384: 2036-2045.